

2000  
印紙  
2000  
特  
(74,000)  
(44,2,000)

優先権主張

優先権主張	主 張
特 許 願 書	特 許 願 書
特 許 願 書	特 許 願 書
特 許 願 書	特 許 願 書

特 許 願 書 (特許法第38条ただし書)  
(特許法第38条ただし書)

昭和 50 年 9 月 30 日

特許庁長官 齋 藤 英 雄 殿

1. 発明の名称

カブツツ センソウ  
ジアリール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

住 所 フランス国 75011 パリ アベニュー ドラ  
レブプリク 74

氏 名 ビクトル・ラフォン

4. 特許出願人

住 所 フランス国 94700 メゾン・アルフォール  
リュ ジョルジュ メダリタ

名 称 ラボラトワール・エル・ラフォン

代表者 ルイ・ラフォン

国 籍 フランス国

5. 代理人

住 所 〒100 東京都千代田区豊 3 丁目 2 番 4 号

豊山ビルディング 7 階 電話 (531) 2241 番 (代)

(5925) 氏 名 井 理 士 杉 村 暁 秀 印

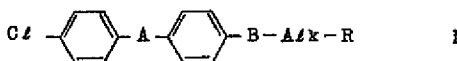
50 117347

明 細 書

1. 発明の名称 ジアリール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式



(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は SO<sub>2</sub> を示し他方は O を示し、A'x は直鎖又は分枝鎖状の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 炭化水素基、R は COOH, エステル化した COOH 基、カルボキシルアミド基、OH, O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NHZOH, NHZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(-NH)NH<sub>2</sub>, C(-NH)NHOH 又は 2-<sup>d</sup>-イミダゾリニルを示し、Z は直鎖又は分枝鎖状の C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> 炭化水素基を示し、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は夫々 C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 低級アルキル基を示し又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は両者が結合している窒素原子と共に 5 ~ 7 員の N-複素環基(これは置換されているものであつても良く、第 2 のヘテロ原子を有するものであつても良い)を示す)で表わされる酸素及び硫黄を含有するジアリール

⑬ 日本国特許庁

# 公開特許公報

①特開昭 51-125228

③公開日 昭51.(1976) 11 1

②特願昭 50-117347

②出願日 昭50.(1975) 9. 30

審査請求 未請求 (全27頁)

庁内整理番号	6771 43	7306 44
7248 43	7306 44	7043 44
6664 43	7169 44	7043 44
6771 43	6855 44	7043 44

②日本分類

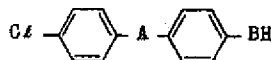
16 C431  
16 C47  
16 C7  
16 C72  
16 E462  
16 E431.1  
16 E451.1  
16 E462  
30 G124.221  
30 G124.31  
30 G126.1

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>

C07C 69/25  
C07C 69/67  
C07C 43/28  
C07C 73/06  
C07C 103/178  
C07C 123/00  
C07C 149/36  
C07C 149/40

最終頁へつづく

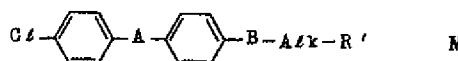
ル化合物及びその酸付加塩(Rが塩基性基の場合)又はその塩基付加塩(RがCOOHの場合)を製造するにあたり、次の一般式



(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す)で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



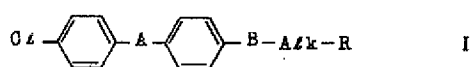
(式中の Hal はハロゲンを示し、A'x は前述したと同じものを示し、R' は COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NHZOH, NHZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 又は CN を示す)で表わされるハロゲン化合物と反応させて、次の一般式



(式中の A, B, A'x 及び R' は前述したと同じものを示す)で表わされる化合物を製造し、所要に応じ、(a) N 式で R' が COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> であるカルボキシレートと相応する酸(RがCOOH)に

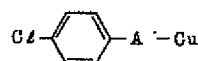
加水分解し、次いでこの酸を必要に応じてアミド又は他のエステルに転化する段階、(b) N 式の R' が OH であるアルコールをメタンスルホニルクロリドとの反応により相応するメシレート (R が  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) に転化する段階又は (c) N 式で R' が CN であるシアン化物をアルコールの存在下で  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NR}_2\text{OH}$  又は  $\text{H}_2\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  と反応させて R が  $\text{C}(\text{:NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{:NH})\text{NHOH}$  又は 2- $\Delta^2$ -イミダゾリニルであるアミジン化合物を製造する段階で処理することを特徴とするジアリール化合物の製造方法。

## 2 次の一般式

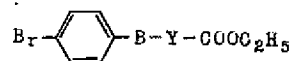


(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し他方は Cl を示し、Alk は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  炭化水素基、R は  $\text{COOH}$ 、エステル化した  $\text{COOH}$  基、カルボキシルアミド基、OH、 $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_1$ 、 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{NHZOH}$ 、 $\text{NHZNR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{C}(\text{-NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{-NH})\text{NHOH}$  又は 2-

特開昭51-125228(2)  
 $\Delta^2$ -イミダゾリニルを示し、Z は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  炭化水素基を示し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は夫々  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  低級アルキル基を示し又は  $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は両者が結合している窒素原子と共に 5~7 員の N-複素環基 (これは置換されているものであつても良く、第 2 のヘテロ原子を有するものであつても良い) を示す) で表わされる酸素及び硫黄を含有するジアリール化合物及びその酸付加塩 (R が塩基性基の場合) 又はその塩基付加塩 (R が  $\text{COOH}$  の場合) を製造するにあたり、次の一般式

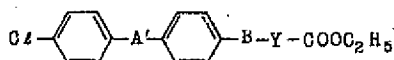


(式中の A' は O 又は S を示す) で表わされる銅塩を、次の一般式



(式中の B は O を示し又は B は A が O の場合には S を示し、Y は  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  又は  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示す) で表わされる酸素化合物と反応させ

て、次の一般式



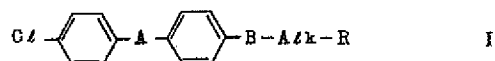
(式中の A', B, Y は前述したと同じものを示す) で表わされるエステルを得、このエステルを加水分解して相応する酸を得、次いで必要ならば、前記酸を相応するアルコールに還元しこのアルコールを  $\text{OH}_3\text{OSO}_2\text{Cl}$  との反応によりメシレートに転化し又は転化しない段階と、前記酸をエステル化してエステルを得る段階と、前記酸をアミド化してアミドを得このアミドをアミンに還元し又は還元しない段階と、スルフィド原子を  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いてスルフィニル基又はスルホニル基に酸化する段階との 4 段階の何れか 1 段階又は少くとも 2 段階以上の段階を行なうことを特徴とするジアリール化合物の製造方法。

## 3 発明の詳細な説明

本発明はイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物及びその製造方法並びにその治療上の利

用に関するものである。

本発明は次の一般式



(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を他方は Cl を示し、Alk は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  炭化水素基を示し、R は  $\text{COOH}$ 、エステル化した  $\text{COOH}$  基、カルボキシルアミド基、OH、 $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}_1$ 、 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{NHZOH}$ 、 $\text{NHZNR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{C}(\text{-NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{-NH})\text{NHOH}$  又は 2- $\Delta^2$ -イミダゾリニル基を示し、Z は直鎖又は分枝鎖状の  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  炭化水素基を示し、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は夫々  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  低級アルキル基を示すか或いは両者が結合している窒素原子と共に 5~7 員環の N-複素環基 (これは例えば O 又は N の如き第 2 のヘテロ原子を有することができ、また置換したものであつても良い) を示す) で表わされるイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物を提供し、R が  $\text{COOH}$  の場合には塩基とその付加塩を提供し、R が  $\text{C}(\text{-NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{-NH})\text{NHOH}$  又は 2- $\Delta^2$ -イミダゾリニルで

あるかアミン基を有する場合には酸との付加塩を提供する。

以下本発明で「アミジン」と称するは、 $C(=NH)NH_2$  基のみならずアミドオキシム基  $C(=NH)NHOH$  及び環状アミジン基例えば 2- $\beta$ -イミダゾリニル基を包含するものとする。

Alk 基は例えば  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $C(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_2C(CH_3)_2$  である。

Z は例えば  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_2C(CH_3)_2$  である。

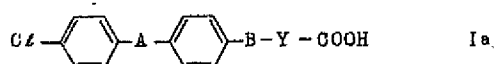
「エステル化した COOH 基」と称するはすべての COOX 基を意味するものとする。但し X はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルの如き  $C_1 \sim C_3$  低級アルキル基、 $CH_2CH_2NR_1R_2$  基 ( $NR_1R_2$  は上述したと同じものを示す) 又は英特許第 1307227 号明細書に記載されている如きビス-((S-オキシアルキル)チオ)-アルカンのエステル化反応から生成するエステル基を示す。

I 式の酸 ( $R-COOH$ ) の酸付加塩は例えば、先ず

ルフェニル-ビベラジノ及びアゼビノ基類がある。特に好適な  $NR_1R_2$  基はジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

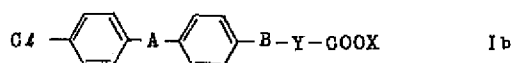
本発明の目的化合物中で特に好ましい化合物は、

a) 次の一般式



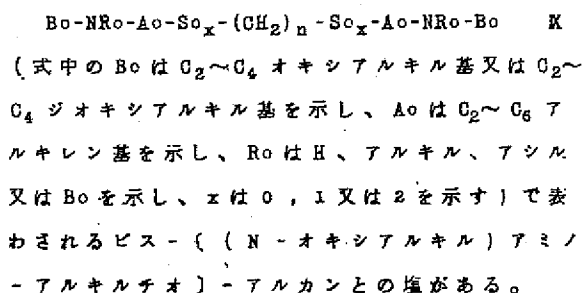
(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示す) で表わされる酸であり、また、この酸と有機塩基特に上記 K 式のビス-((N-オキシアルキル)アミノアルキルチオ)-アルカンとの反応により得られる付加塩であり、

b) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$ 、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示し、X は上述したと同

通常の有機塩基との塩があり、第 2 には 1975 年 1 月 24 日出願のフランス特許出願第 75/02307 号に記載された次の一般式

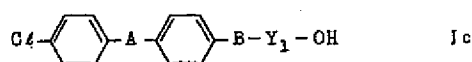


「カルボキシルアミド基」と称するは、 $CONH_2$ ,  $CONHR_1$ ,  $CONR_1R_2$ ,  $CONHZOH$  及び  $CONHZNR_1R_2$  を意味するものとする。但し、 $R_1$ ,  $R_2$  及び Z は上述したと同じものを示す。或いは「カルボキシルアミド基」は前述の K 式のアミンと、酸クロリドの形の I 式の酸 ( $R-COOH$ ) との縮合により生成するアミドを意味する。

N-複素環基  $NR_1R_2$  としては例えば、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、4-メチル-ピペリジノ、4-メチル-ピペラジノ、4-p-クロ

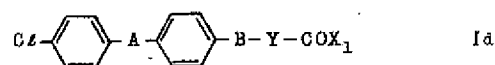
ルフェニル-ビベラジノ及びアゼビノ基類がある。特に好適な  $NR_1R_2$  基はジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

c) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 $Y_1$  は  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $C(CH_3)_2CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  又は  $CH_3C(CH_3)_2$  を示す) で表わされるアルコールであり、また、これ等のアルコールの OH 基を O- $SO_2CH_3$  基に転化して得られる誘導体であり、

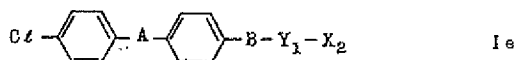
d) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は  $SO_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  又は  $C(CH_3)_2$  を示し、 $X_1$  は  $NH_2$ ,  $NHOH$ ,  $CH_2OH$ ,  $NHCH_2CH_2OH$  又は

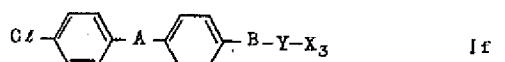
NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>を示す)で表わされるアミド類及びそれ等の付加塩であり、

a) 次の一般式



(式中のAはO, S, SO又はSO<sub>2</sub>を示し、BはOを示し又はBはAがOを示す場合にはSを示し、Y<sub>1</sub>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)又はCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示し、X<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>又はNHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示す)で表わされるアミン類及びその付加塩であり、

f) 次の一般式



(式中のAはO, S, SO又はSO<sub>2</sub>を示し、BはOを示し又はBはAがOを示す場合にはSを示し、YはCH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)又はC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を示し、X<sub>3</sub>はC(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH又は2- $\Delta^2$ -イミダゾリ

然る後必要ならば、

- N式でR'がCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるカルボキシレートを加水分解により相応する酸誘導体(I式でRがGOOH)に転化し、然る後この酸誘導体を適当ならばアミド化又はエステル化してアミドと他のエステルを得る。
- N式でR'がOHであるアルコールをメタンホルムクロリドと反応させて、相応するメシレート誘導体(I式でRがO-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)に転化する。
- N式でR'がCNであるシアノ誘導体をアルコールの存在下でNH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>OH又はH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>と反応させて、相応する「アミジン」誘導体(I式でRがC(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH又は2- $\Delta^2$ -イミダゾリニル)に転化する。

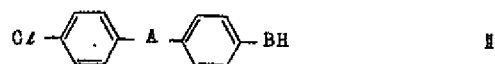
II + IIIの反応を行なう為には、R'がCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であればII式でHalがBrである臭素誘導体を用いると特に好適である。さらにR'がCN, OH又はアミノである場合にはII式でHalが塩素又は臭素である塩素又は臭素誘導体を使用することができ、この場合には塩素誘導体は概して臭素誘導体より優

ニルを示す)で表わされるアミジン類及びその付加塩である。

I式の化合物は下記の2方法及び適当なその変形方法により製造することができる。

#### 方法 A

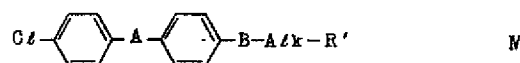
次の一般式



(式中のA及びBは上述したと同じものを示す)で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



(式中のHalは臭素原子又は塩素原子を示し、Alkは上述したと同じものを示し、R'はCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NHZOH, NHZNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>又はCNを示す)で表わされるハロゲン誘導体とを反応させて、次の一般式



(式中のA, B, Alk及びR'は前述したと同じものを示す)で表わされる化合物を製造する。

れた収率を与える。

方法Aの変形としては例えば次記の場合がある。  
相応するアミドの遊元によるアミンの製造。

アルコール又はアルコールのメシレート(RがO-SOCH<sub>3</sub>)からのアミンの製造。

R'がCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるN式の化合物のエステル交換反応による他のエステルの製造。

アミンと、R'がCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるN式のエステルとの反応によるアミドの製造。

R'がカルボキサミドであるII式のブロムアルキルアミドとII式のジフェニル誘導体との反応によるアミドの直接製造。

RがCOOHである相応する酸の遊元によるアルコールの製造。

AがSであるスルフィド基を酢酸の存在下でH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>により酸化して、AがSO<sub>2</sub>であるスルホニル基に酸化すること。この酸化は既知の方法で行なうことができる。この目的の為には少くとも1/10容積以上の強度の過酸化水素(即ち少くとも33重量%以上の過酸化水素を含有する水)を用いて、反応

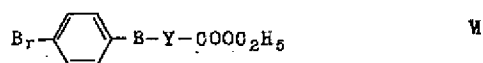
を $30^{\circ}\text{C}$ 以下で行なつてスルフィニル誘導体を得、反応を $55^{\circ}\text{C}$ 以上( $55^{\circ}\sim 100^{\circ}\text{C}$ )の温度で行なつてスルホニル誘導体を得ることが推奨される。 $\text{H}_2\text{O}$ を用いる酸化は方法Aのどの段階でも行なうことができる。

#### 方法 B

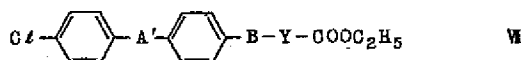
方法Aより僅かに一般的でない方法Bは、次の一般式



(式中のAはO又はSを示す)で表わされる第一銅塩を、次の一般式



(式中のBはOを示し又はBはA'がOであればSを示すことができ、Yは $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示す)で表わされる臭素誘導体と反応させて、次の一般式

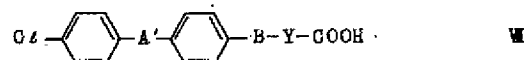


加塩は、既知の方法例えばこの遊離塩基と無機若しくは有機の酸との反応により得られる。使用できる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、アセチルサリチル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸及びアスパルチン酸を特に挙げることができる。

本発明の目的化合物の若干のものは次の第1表に示した。

本発明により製造される目的化合物は、循環系病氣特に心臓血管の疾病の治療に有用である。これ等の化合物の或るものは脂質低下(hypo-lipidaemic)剤及びコレステロール低下(hypo-cholesterolaemic)剤であり、或るものは血小板抗凝集剤であり、或るものは同時に脂質低下剤兼コレステロール低下剤兼血小板抗凝集剤であり、これ等の全化合物が有する性質は循環系病氣特に心臓血管の疾病に対する有益な治療的作用である。

(式中のA', B, Yは前述したと同じものを示す)で表わされるエステルを得、このエステルを加水分解して次の一般式



で表わされる相応する酸を得る。

然る後VIII式の酸を、適当ならば、下記諸反応に従つて反応させる。

還元して相応するアルコールとし、このアルコールを必要ならば $\text{Cl}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ で処理して相応するメシレートを得る。

エステル化して他のエステルを得る。

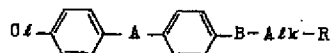
アミド化してアミドとし、このアミドを必要ならば還元して相応するアミンを得る。

適当ならば、A'又はBがSであるスルフィド基を上記した如く $\text{H}_2\text{O}_2$ により酸化して、スルフィニル基SOとスルホニル基 $\text{SO}_2$ とする。

方法Bの変形としては例えばVIII式のエステルのアミド化又はエステル交換反応がある。

I式の塩基から製造することができる酸との付

本発明はI式の化合物の少くとも1種以上をそのまま、又は薬理学的に許容される賦形剤と組合せた非毒性付加塩として、含有する治療剤をもその目的に含む。



例	コード番号	A	B	Alk	R	融点 °C
1	—	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	50
2(a)	CRL 40235	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	148
3	CRL 40239	$SO_2$	O	$C(CH_3)_2$	COOH	135
4	—	S	O	$CH(CH_3)$	$COOC_2H_5$	(c)
5	CRL 40246	S	O	$CH(CH_3)$	COOH	148
6	CRL 40248	$SO_2$	O	$CH(CH_3)$	COOH	178
7	CRL 40251	S	O	$C(CH_3)_2$	$CONH(CH_2)_2OH$	66
8(b)	CRL 40253	S	O	$C(CH_3)_2$	$-CO_2(CH_2)_2S(CH_2)_2O(CH_2)_2O_2C$	(c)
9	—	O	S	$CH_2$	$COOC_2H_5$	(c)
10	CRL 40271	O	S	$CH_2$	COOH	87
11	CRL 40272	O	S	$CH_2$	$CONH(CH_2)_2OH$	98
12	CRL 40274	O	S	$CH_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	57-68
13	—	O	S	$C(CH_3)_2$	$COOC_2H_5$	(c)
14	CRL 40275	O	S	$C(CH_3)_2$	COOH	131-132
15	CRL 40276	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
16	CRL 40279	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	< 50

注  
 (a): 例1のもの塩酸塩  
 (b): ジエステル即ち5,14-ジチア-1,16-ヘキサデシル シ-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート)  
 (c): 油状物

第 1 表 (続)

例	コード番号	A	B	Alk	R	融点 °C
17	CRL 40201	S	O	$C(CH_3)_2$	COOH	146-148
18	CRL 40202	$SO$	O	$C(CH_3)_2$	COOH	140-142
19	CRL 40333	O	O	$CH_2$	COOH	162
20	CRL 40299	O	O	$CH(CH_3)$	COOH	121
21	CRL 40308	O	O	$C(CH_3)_2$	COOH	131
22	CRL 40281	O	S	$CH(CH_3)$	COOH	103
23	CRL 40293	O	O	$CH_2CH_2$	OH	78
24	CRL 40310	O	O	$C(CH_3)_2CH_2$	OH	(c)
25	CRL 40312	O	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$O-SO_2CH_3$	85
26	CRL 40282	O	S	$CH(CH_3)CH_2$	OH	(c)
27	CRL 40300	O	O	$CH(CH_3)CH_2$	OH	< 80
28	CRL 40332	O	O	$CH_2C(CH_3)_2$	OH	55

注  
 (c): 油状物

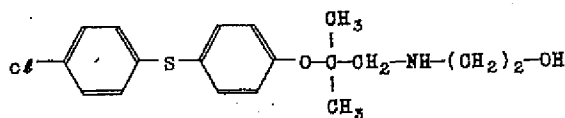
例	コード番号	A	B	Alk	R	融点 °C
29(d)	GRL 40317	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	215
30	—	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68
31(d)	GRL 40295	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NEOH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	141 (e)
32(d)	GRL 40330	O	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	119
33(d)	GRL 40311	O	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	133
34	—	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	O-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	< 50
35(d)	GRL 40301	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	145
36(d)	GRL 40302	O	O	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	125
37	GRL 40283	O	S	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	(c)
38	GRL 40309	O	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	77
39(d)	GRL 40334	O	O	CH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	120
40(d)	GRL 40337	O	O	CH <sub>2</sub>	C(-NH)NHOH	148 (f)
41(d)	GRL 40338	O	O	CH <sub>2</sub>	C(-NH)NH <sub>2</sub>	166
42(d)	GRL 40322	O	O	CH <sub>2</sub>	2- <i>d</i> <sup>2</sup> -イミダゾリル	166 (g)
12ビス(h)	—	O	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	61

注 (a): 油状物  
 (b): 遊離塩基は 117°C で融解  
 (c): 塩酸塩  
 (d): 例 12 に中間体として記述  
 (e): 遊離塩基は 98°C で融解  
 (f): 遊離塩基は 99°C で融解

本発明を次に例につきさらに詳細に説明する。  
 これ等の例においては、本発明に用いる出発物質として用い得るⅡ式、Ⅴ式及びⅥ式の化合物の合成をも説明した。さらに、これ等の例に記したラセミ化合物の(+)-異性体と(-)-異性体とは、既知方法で単離することができる。

## 例 1

N-オキシエチル-4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミン(別名 N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピルアミン)



75 ml のベンゼンに 18.39 (0.050 モル) の N-オキシエチル-4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミド(例 7 に後述する如くして製造)を溶解した溶液に還流下で、50 ml のベンゼン中に 21.69 (0.075 モル) のナトリウム-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)水素化アルミニウムを溶解した溶液を 30 分間で注入した。還流を 1.5 時間維持した後、冷却しながら 4 N の苛性ソーダ溶液 100 ml を用いて加水分解した。有機相を傾流し、水洗し、希薄塩酸を用いて抽出し、

濃厚苛性ソーダ溶液によつて水性相をアルカリ化した後、10.4 g の橙色の生成物を得た。

瞬間的融点 (ケフラー法による。以下同、)  $-80^{\circ}\text{C}$

#### 例 2

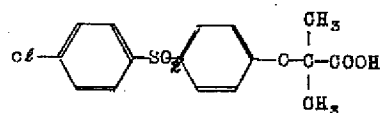
N-オキシエチル-4-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミンの塩酸塩 (コード番号 ORL 40238)。

例 1 の遊離塩基 10 g を酢酸エチル中で処理した。酢酸エチルとエタノールが 1:2 の混合液からの再晶出による析出によつて精製した後、水に不溶性の僅かにベージュ色の粉末 8 g を得た。

瞬間的融点  $-14.8^{\circ}\text{C}$

#### 例 3

4-(4-クロルフエニルスルホニル)-フェノキシ-イソ酪酸 (別名 2-(4-(4-クロルフエニルスルホニル)フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 ORL 40239)。

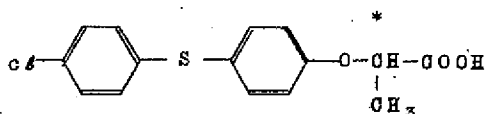


ノキシ)-プロピオン酸エチルと 1.6 g (0.054 モル) の第一級 p-クロルフエニルチオレートとを 100 ml のキノリン及び 10 ml の無水ピリジンに溶解した混合物を、約  $170^{\circ}\text{C}$  で 4 時間加熱した。然る後反応混合物を 17.5 g の氷と 58 ml の濃塩酸の上に注いだ。一夜かき混ぜた後、混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いでこれを希薄塩酸、水の順序で順次に洗浄し、溶媒の蒸発後 1.675 g の橙色の油状物を得た。

収率 約 100%

#### 例 5

(±)-2-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸 (コード番号 ORL 40246)



1.67 g (約 0.05 モル) の前述のエステルと 3 g (0.075 モル) の苛性ソーダ粒とを 50 ml のエタノールと 25 ml の水に溶解した溶液を、還流温度で 1 時間加熱した。次いでエタノールを減圧下で除去し、残留物を 75 ml の水を用いて希釈した。水性相を塩酸を用いて酸性とし、ジエチルエーテルを用いて抽出した後、抽出物を水洗した。有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出し、この水性相を酸性化し、分別して 1.24 g の僅かに灰色の粉末を得た。この粉末 1.2 g を晶出により精製し、ジイソプロピルエーテル中で木炭を用いて処理した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 0.29 g を得た。

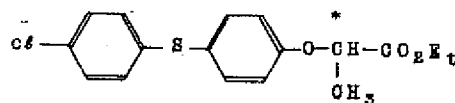
特開昭51-125228(B)  
1.075 g (0.033 モル) の p-(p-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソ酪酸 (コード番号 ORL 40201) と 120 容積強度の過酸化水素 10 ml (0.100 モル) とを 50 ml の酢酸に溶解した溶液を  $55 \sim 70^{\circ}\text{C}$  で 3 時間加熱した。然る後、大部分の溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水洗した。溶媒の蒸発後残留物を石油エーテル中で固形化し、分別後水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 1.07 g を得た。

瞬間的融点  $-13.5^{\circ}\text{C}$

収率 91%

#### 例 4

(±)-2-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチル



1.365 g (0.050 モル) の (±)-2-(4-ブロムフェ

ールと 25 ml の水に溶解した溶液を、還流温度で 1 時間加熱した。次いでエタノールを減圧下で除去し、残留物を 75 ml の水を用いて希釈した。水性相を塩酸を用いて酸性とし、ジエチルエーテルを用いて抽出した後、抽出物を水洗した。有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出し、この水性相を酸性化し、分別して 1.24 g の僅かに灰色の粉末を得た。この粉末 1.2 g を晶出により精製し、ジイソプロピルエーテル中で木炭を用いて処理した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 0.29 g を得た。

瞬間的融点  $-14.8^{\circ}\text{C}$

#### 例 6

コード番号 ORL 40248 のもの。

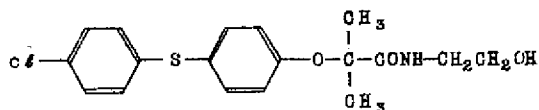
例 5 に記したようにして  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いて、例 5 に記したコード番号 ORL 40246 の酸を酸化することにより、(±)-2-(4-(4-クロルフエニルスルホニル)-フェノキシ)-プロピオン酸を得た。

瞬間的融点  $-17.8^{\circ}\text{C}$



## 例 7

N-オキシエチル-4-(4-クロルフエニルチオ-フェノキシ-イソブチルアミド(別名N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピオンアミド。コード番号GRL40251)。



a) p-(p-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソブチロイル クロリド

15g (0.0465モル)のp-(p-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソ酪酸(コード番号GRL40201)と1675ml (0.232モル)の塩化チオニルとの混合物を、蒸流温度で10分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出した後、木炭の存在下で溶液を濾過し、溶媒を蒸発させ、16gの橙色の油状物を得た。

収率-約100%

a) p-(p-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソブチロイル クロリド

15g (0.0465モル)のp-(p-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソ酪酸(コード番号GRL40201)と1675ml (0.232モル)の塩化チオニルとの混合物を、蒸流温度で10分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出した後、溶液をカーボンブラツクの存在下で濾過し、溶媒を蒸発させて、16gの橙色の油状物を得た。

収率-約100%

b) GRL40253のもの。

13g (0.038モル)の前述の酸クロリドを25mlのベンゼンに溶解した溶液を、5g (0.07モル)のビス-1,10-(2-オキシ-エチルチオ)-デカンを20mlのベンゼンと3g (0.038モル)のピリジンに懸濁した20~55℃の懸濁液に15分間、注入した。反応体を常温で一晩接触したまま放置した後、反応混合物を希薄塩酸を用いて洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、17.5gの橙色の油状物を得た。この油

b)コード番号GRL40251のもの。

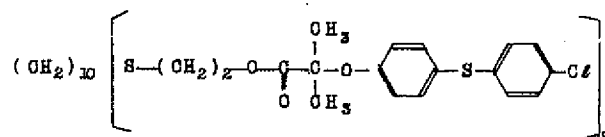
前述の酸クロリド16g (0.040モル)を25mlのベンゼンに溶解した溶液を、134g (0.220モル)の2-アミノ-エタノールを30mlのベンゼンに溶解した溶液で20~50℃のものに、15分間注入した。反応混合物を蒸流温度で2時間加熱し、減圧下で蒸発乾燥した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、次の順で順次洗浄した。容  
1.2g  
媒の蒸発後に得た油状物をジイソプロピルエーテル中で洗浄することにより精製し、水に不溶性の粉末10.6gを得た。

瞬間的融点-66℃

収率-62.5%

## 例 8

3,14-ジチオ-1,16-ヘキサデシルジ-(4-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート)(コード番号GRL40253)。



状物をジエチルエーテルに溶解し、炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し次いで希薄苛性ソーダ溶液で洗浄した後、水に不溶性の橙色油状物15.55gを得た。

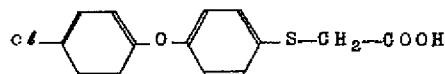
収率-94%

## 例 9

α-ブロム酢酸エチルとp-(p-クロルフエノキシ)-チオフェノールとを後述の例13の方法により反応させて、油状の4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ-酢酸エチルを得た。

## 例 10

4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ酢酸(コード番号GRL40271)。



例9の生成物を後述の例14の方法により加水分解して、4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ酢酸を得た。

瞬間的融点-57℃

例 11

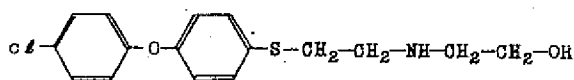
N-オキシエチル-4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオアセトアミド(コード番号CRL40272)。

例10の酸を例8に記した方法により2-アミノ-エタノールとアミド化反応を生じさせることにより、コード番号CRL40272の化合物を得た。

瞬間的融点-95℃

例 12

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエニル)フェニルチオ)-エチルアミン(コード番号CRL40274)。



a) 2-(4-(4-クロルフエノキシ)フェニルチオ)-エタノール(例12副)。

655g(0.029モル)の4-(4-クロルフエノキシ)-チオフェノールと258g(0.032モル)の2-クロルエタノールとを20mlのエタノールに

675gの白色粉末を得た。

瞬間的融点-59℃

収率-97.2%

c) CRL40274のもの

67g(0.0224モル)の前述の生成物と655g(0.1/2モル)の2-アミノ-エタノールとの混合物を、30分間で緩やかに170℃に加熱した。然る後反応混合物をクロロホルム中に取り出し、このクロロホルム溶液を水、希薄苛性ソーダ溶液及び水の順で順次洗浄した。乾燥し、溶媒を蒸発させた後、7.05gの晶出性油状物を得た。この生成物68gをジイソプロピルエーテルから2回順次に晶出させて精製し、水に不溶性の48gの白色粉末を得た。

瞬間的融点-67 ~ 68℃

0段階の収率-70%

例 13

4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ-イソ酪酸エチル(別名2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-ノロピオン酸。コード番号CRL40275)。

特開昭51-125228(10)  
溶解した20~42℃の溶液中に、3ml(0.030モル)

の10N-苛性ソーダ溶液を10分間で注入した。混合物を常温で2時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、液と水で順次に洗浄し、次いで溶媒を蒸発させて7.9gのピンク色の芳香性粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンからの晶出により精製して、6.6gの薄いピンク色の粉末を得た。

瞬間的融点-61℃

収率-81.2%

b) (4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ)-2-クロルエタン

65g(0.0232モル)の前述の生成物を15mlのベンゼンに溶解した溶液に、2ml(0.0278モル)の塩化チオニルを5分間で注入し、次いでこの混合物を還流温度で1時間加熱した。次いで反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテルに溶解した。得たる有機相を水と炭酸カリウム溶液で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、木炭で処理した後、溶媒を蒸発させて、

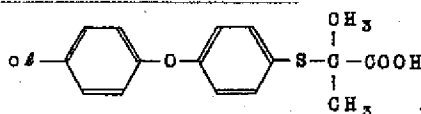
ロピオン酸エチル)。

10g(0.0422モル)のp-(p-クロルフエノキシ)-チオフェノールと1g(0.0422モル)のナトリウムを40mlの無水エタノールに溶解した溶液に、9.05g(0.0464モル)のα-ブロムイソ酪酸エチルを約60℃で15分で注入した。混合物を常温で1時間かき混ぜ、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物14.2gを得た。

収率-96%

例 14

4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ-イソ酪酸(別名2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-ノロピオン酸。コード番号CRL40275)。



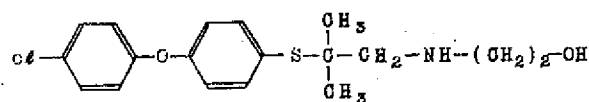
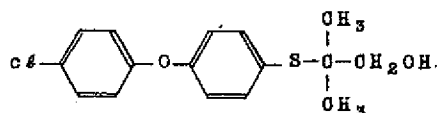
例 13 のエステル 14g (0.04モル) と水酸化カリウム粒 3.36g (0.06モル) とを 20 ml の水と 40 ml のエタノールに溶解した溶液を、還流温度に 1 時間加熱した。エタノールを減圧下で蒸発させ、残留物を 20 ml の水で洗浄した。溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物をジエチルエーテルを用いて抽出した。かくて得た有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸で酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末 10g を単離した。

瞬間的融点 = 131 ~ 132°C

収率 = 77.5%

#### 例 15

4 - (4 - クロルフェノキシ) - フェニルチオ - イソブタノール (別名 2 - (4 - (4 - クロルフェノキシ) - フェニルチオ) - 2 - メチル - 1 - プロパノール。(コード番号 ORL 40276)。



8g (0.0259モル) の p - (p - クロルフェノキシ) フェニルチオ - イソブタノール (コード番号 ORL 40276) を 30 ml の無水ベンゼンと 0.5 ml の無水ピリジンに溶解した溶液中に、2.25 ml (0.0311モル) の塩化チオニルを 5 分間で注入した。この混合物を 30 分間還流温度に加熱し、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、澄明な橙黄色の油状物の形の 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フェニルチオ - イソブチル クロリド 8.05g を得た。

収率 = 95.2%

前述の生成物 8g (0.024モル) と 2-アミノエタノール 7.35g (0.120モル) との混合物を、30 分間で漸次 170°C に加熱した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出し、これを水洗した。有機

9g (0.0279モル) の p - (p - クロルフェノキシ) - フェニルチオ - イソ酪酸 (コード番号 ORL 40275) を 75 ml のジエチルエーテルと 2.5 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、24g (0.0617モル) の水酸化リチウムアルミニウムを 20 ml のジエチルエーテルに懸濁した懸濁液に 30 分で注入し、次いで混合物を還流温度で 1 時間かき混ぜた。過剰の水酸化リチウムアルミニウムを酢酸エチルを用いて中性化し、生成物を冷却しながら希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。得たる有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液とで順次洗浄した後、乾燥し、溶媒を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物 5.6g を得た。

収率 = 約 100%

#### 例 16

N - オキシエチル - 4 - (4 - クロルフェノキシ) フェニルチオ - イソブチルアミン (別名 N - オキシエチル - 2 - (4 - (4 - クロルフェノキシ) - フェニルチオ) - 2 - メチル - 1 - プロピルアミン。コード番号 ORL 40279)。

相を希薄塩酸溶液を用いて抽出し、次いでアルカリ性として 4.85g の淡黄色の油状物を抽出した。この物は水に不溶性で、冷却すると結晶化した。

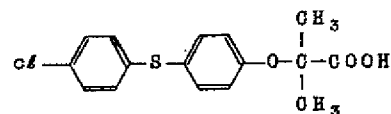
融点 < 30°C

収率 = 81.5%

全体的収率 = 77.5%

#### 例 17

4 - (4 - クロルフェニルチオ) - フェノキシイソ酪酸 (別名 2 - (4 - (4 - クロルフェニルチオ) - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸。コード番号 ORL 40201)。



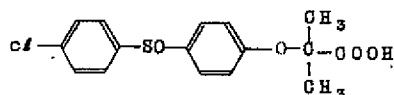
2.88g (0.115モル) の 4 - クロルフェニルチオールの第 1 銅塩 (p - Cl - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - S - Cu) を、2.87g (0.1モル) の 4 - ブロムフェノキシイソ酪酸エチルを 75 ml のキノリンと 25 ml のピリジンに溶解した溶液に添加した。この混合物をかき混ぜながら 3 時間 170°C に加熱した。この溶液を 80 ml の濃

HClを含有する水中に注入し、混合物を1時間かき混ぜ、酢酸エチルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、次いで希薄重炭酸塩溶液を用いて洗浄し、乾燥し、酢酸エチルを減圧下で駆逐した。かくて得た油状物を20mlのエタノールに溶解し、1時間還流温度で6g(0.5モル)のNaOH粒を75mlの水に溶解した溶液を用いて処理した。エタノールを減圧下で蒸発させ、200mlの水を残留物に添加し、濃塩酸を用いて上述の酸を析出させた。これを分別し、水洗し、乾燥し、ジイソプロピルエーテルから再品出させ、コード番号GRL 40201の酸を収率56%で得た。

融点 -146 ~ -145°C

## 例 18

4-(4-クロルフエニルスルフィニル)-フエノキシイソ酪酸(別名2-(4-(4-クロルフエニルスルフィニル)-フエノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号GRL 40202)。



り除去し、母液を減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を希薄苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して水に不溶性の淡黄色の油状物37.2gを得た。

収率 - 99.5 %

13 = Hgの圧力下の沸点 - 95°C

b) p-(p-クロルフエノキシ)-アニソール  
67g(0.520モル)のp-クロルフエノールと29.5g(0.520モル)のKOH粒との混合物を、約5 = Hgの圧力下で100°Cに2時間加熱した。然る後117g(0.625モル)のp-ブロムアニソールと1gの銅粉を添加し、次いで混合物を約220~230°Cで5時間加熱した。冷却した反応混合物をジエチルエーテル中に抽出し、無機塩類を濾過により除去した後、母液を4N-苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄した。溶媒を減圧下で駆逐し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、133gの褐色の油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製して、水に不溶性の白色結晶物70gを得た。

25mlの酢酸中に溶解した44.5g(0.2モル)の4-(4-クロルフエニルチオ)-フエノキシイソ酪酸を110容積濃度の過酸化水素2ml(0.2モル)を用いて酸化した。混合物を50°Cで1時間加熱し、減圧下で蒸発乾固し、残留物をジイソプロピルエーテル中に抽出し、分別し、酢酸エチルから再品出させて、コード番号GRL 40202の酸を収率56%で得た。

融点 -140 ~ -142°C

## 例 19

4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ酢酸(コード番号GRL 40333)



## a) p-ブロムアニソール

34.4g(0.20モル)のp-ブロムフェノールと27.5g(0.20モル)の炭酸カリウムとを150mlのアセトンに懸濁した還流下の懸濁液中に、25g(0.20モル)の硫酸ジメチルを5分て注入した。還流をさらに1時間維持し、無機塩類を濾過によ

2~3 = Hgにおける沸点 - 150°C

収率 - 57.3%

## c) p-(p-クロルフエノキシ)-フェノール

69g(0.294モル)の前述の生成物と45%強度の臭化水素酸265mlとを630mlの酢酸に溶解した溶液を、還流温度に2時間加熱した後、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と重炭酸カリウム溶液を用い順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相の溶媒を蒸発した後、647gの淡ベージュ色の粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンからの品出により精製し、水に不溶性の白色結晶状粉末60.5gを得た。

瞬間的融点 - 52°C

圧力0.4 = Hgの沸点 - 143°C

収率 - 93.5%

## d) コード番号GRL 40333の物質

71g(0.075モル)のクロル酢酸を20mlのエタノールに溶解した溶液を、15g(0.068モル)の前述の生成物と4.3g(0.157モル)の苛性ソーダ

粒を50mlの水に溶解した約60℃に維持した溶液に30分で注入した。この混合物を2時間還流温度に加熱し、エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を希薄塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。得たる析出物を分別し乾燥した。この生成物を高温のジエチルエーテルで洗浄して精製し、水に不溶性の淡いピンク色の結晶状粉末10gを得た。

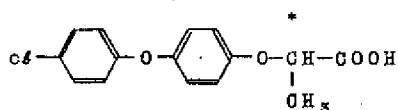
瞬間的融点 - 142℃

a) 段階の収率 - 53%

全体的収率 - 21.2%

#### 例 20

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸(コード番号 ORL 40299)。



a) (±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

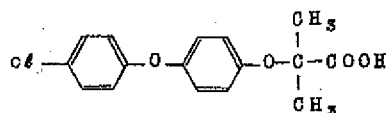
液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末0.9gを単離した。

瞬間的融点 - 121℃

b 段階の収率 - 85.6%

#### 例 21

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシイソ酪酸(別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 ORL 40308)。



25.9g (0.175モル)のp-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと28.2g (0.7050モル)の苛性ソーダ粒を152ml (23500モル)のアセトンに懸濁した高温懸濁液中に、17.5ml (0.1530モル)のクロロホルムを30分で注入した後、還流を4時間維持した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、

23g (0.1045モル)のp-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと24g (0.1045モル)のナトリウムを90mlの無水エタノールに溶解したものの高温溶液中に、20.9g (0.115モル)の2-ブロム-プロピオン酸エチルを30分で注入した後、混合物を2時間還流温度に加熱した。無機塩類を濾過により除去し、エタノールを減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、溶液を水洗し、有機相を乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の褐色の油状物32.5gを得た。

収率 - 97%

b) コード番号 ORL 40299の物質

前述の生成物32g (0.10モル)と8.4g (0.15モル)の苛性ソーダ粒とを100mlのエタノールと50mlの蒸留水に溶解した溶液を、2時間還流温度に加熱した。エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を水中に取出した。得たる溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。得たる有機相を重炭酸カリウム溶

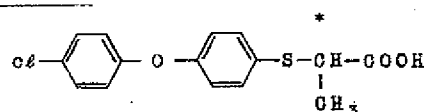
液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末0.9gを単離した。

瞬間的融点 - 131℃

収率 - 74%

#### 例 22

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-プロピオン酸(コード番号 ORL 40281)。



a) p-(p-クロルフェノキシ)-ニトロベンゼン

51.5g (0.400モル) の p-クロルフェノールと 72g (0.456モル) の p-クロルニトロベンゼンを 40 ml のジメチルホルムアミドに溶解した約 60℃ の微温溶液に、56g (0.400モル) の炭酸カリと 5.6g の精製銅を添加し、次いでこの混合物を 5 時間還流温度に加熱した。反応混合物を濾過して無機塩類を除去し、ジメチルホルムアミドを減圧留去した。残留物をメタノールからの晶出により精製し、黄ベージュ色の粉末 53.2g を得た。

瞬間的融点 = 73℃

収率 = 53.2%

b) p - ( p - クロルフェノキシ ) - アニリン

91g (0.364モル) の前述の生成物と 54.5g (1.090モル) のヒドラジンハイドレートとを約 40℃ のメタノール 900 ml 中に溶解した。この温度を維持し、ヒドラジンを分解するのに充分な量のラニーニッケルを少量ずつ 5 時間で添加し、然る後混合物を還流温度に 1 時間加熱した。木炭 (OXA) の存在下で濾過することにより溶解を除去した後、シクロヘキサンから晶出させることにより、60g

この油状物を 4 時間、38g (0.675モル) の苛性カリ粒を 200 ml の水に溶解した沸騰溶液で処理し、次いで 6 N - 硫酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化し、5g の亜鉛粉末の存在下で再び 4 時間沸騰下で処理した。この混合物を NaOH を用いてアルカリ性とし、水性相をジエチルエーテルを用いて洗浄し、後者を酸性化することにより、45.5g の黄色粉末を得た。

瞬間的融点 = 55℃

収率 = 72.2%

d) (±) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロルフェノキシ ) - フェニルチオ ) - プロピオン酸エチル

10g (0.0422モル) の前述の生成物と 1g (0.0422モル) のナトリウムとを 40 ml の無水エタノールに溶解した溶液の中に、約 40℃ で 10 分間に、84g (0.0464モル) の α-ブロムプロピオン酸エチルを注入した。この混合物を還流温度に 30 分加熱し、無機塩類を濾過により除去し、エタノールを減圧下で留去した。残留物をジエチルエーテル中に抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナト

の淡いベージュ色の針状物を得た。

瞬間的融点 = 101℃

収率 = 75%

G) p - ( p - クロルフェノキシ ) - チオフェノール

54 ml (0.675モル) の 12.5 N - 塩酸と 37.5 ml の水とから成る高温溶液の中に、59.5g (0.270モル) の前述の生成物を一時に入れた。混合物を冷却し、22.6g (0.298モル) の硝酸ナトリウム (90% 純度になるように調整) を 100 ml の水に溶解した溶液を、0 ~ 5℃ で 45 分間に注入した。過剰の亜硝酸を少量の尿素 (沃素 / 炭粉紙に負の反応を示す) で中性化した。反応混合物を約 -5℃ に保ち、1 時間 15 分の間に少量部分づつ、56g (0.351モル) のエチルキサントゲン酸カリウムを 60 ml の水に溶解した 40℃ に保った溶液中に添加した。然る後得たる油状懸濁液を 1 時間 60℃ に加熱し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、溶解の留去後、9.2g の橙赤色の油状物を得た。

リウム上で乾燥し、木炭 (OXA) で処理した。溶解の蒸発後、水に不溶性の澄明な淡黄色の油状物 14.2g を得た。

収率 = 約 100%

e) コード番号 ORL 40281 の物質

14.2g (0.0422モル) の前述の生成物と 35.4g (0.0635モル) の苛性カリ粒とを 20 ml の水と 40 ml のエタノールとに溶解した溶液を、還流温度に 2 時間加熱した。エタノールを減圧下で留去し、反応混合物を水で希釈した。この溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。次いで得たる有機相を重炭酸カリウム溶液で抽出した。この水性相を濃塩酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、12.25g の淡黄色の粉末を単離した。12g のこの粉末を晶出とシクロヘキサン中の木炭 (OXA) 処理により精製し、水に不溶性の白色粉末 10g を得た。

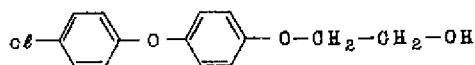
瞬間的融点 = 103℃

e 段階の収率 = 53.4%

全体的収率 - 35.4%

## 例 23

2 - ( 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ ) エタノール ( コード番号 GRL 40293 )。



15g (0.068モル) の p - ( p - クロルフエノキシ ) - フェノールと 27.5g (0.068モル) の苛性ソーダ粒とを 40ml の無水エタノール中に溶解した高温溶液中に、6.6g (0.082モル) の 2 - クロルエタノールを 5 分間で注入した。混合物を還流温度に 4 時間加熱し、無機塩類を濾過により除去し、エタノールを減圧下で駆逐した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出した後、かくて得た有機相を 2 N - 苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させ、11g のペースト状結晶を得た。

この結晶の 1.5g をジイソプロピルエーテルから晶出させて精製し、6.7g の輝くような白色の小片を得た。

## 例 25

4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ - イソブチルメシレート ( 別名 2 - ( 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ ) - 2 - メチル - プロピルメタンスルホネート。コード番号 GRL 40312 )。

10.4g (0.0356モル) の 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ - イソブタノール (コード番号 GRL 40310) を 17.5ml の無水ピリジンに溶解し約 10℃ に維持した溶液中に、4.1g (0.0356モル) のメタンスルホニルクロリドを 5 分間で注入し、混合物を常温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を氷上に注ぎ、濃塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、かくて得た有機相を水洗し、乾燥し、減圧下で蒸発乾固し、13.7g の黄色粉末を得た。この粉末を晶出とジイソプロピルエーテル中の木炭 (OXA) での処理により精製し、水に不溶性の白色粉末 10.3g を得た。

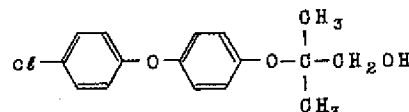
瞬間的融点 - 85℃

瞬間的融点 - 78℃

収率 - 39%

## 例 24

4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ - イソブタノール ( 別名 2 - ( 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ ) - 2 - メチル - 1 - プロパノール。コード番号 GRL 40310 )。



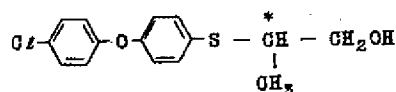
12g (0.0392モル) の 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェノキシ - イソ酪酸 (コード番号 GRL 40308) を 180ml の無水ジエチルエーテルと 2ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、3.35g (0.0883モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 30ml の無水ジエチルエーテルに懸濁液中に 30 分間で注入した後、還流を 1.5 時間維持した。過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この錯体を希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。有機相を傾瀉し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥し、溶媒の蒸発後、水に不溶性の濃い黄色の油 1.5g を得た。

収率 - 約 100%

収率 - 78.3%

## 例 26

(±) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェニルチオ ) - 1 - プロパノール (コード番号 GRL 40282)。



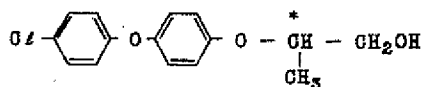
9g (0.292モル) の (±) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロルフエノキシ ) - フェニルチオ ) - プロピオン酸 (コード番号 GRL 40281) を 75ml の無水ジエチルエーテルと 2ml の乾燥したテトラヒドロフランに溶解した溶液を、2.5g (0.0656モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 20ml の無水ジエチルエーテル中に懸濁した懸濁液中に、50 分間で注入した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルで中性化し、希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。かくて得た有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、水に不溶性で黄色の輝きを

有する無色の油状物 8.6 g を得た。

収率—約 100 %

例 27

(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェノキシ)-1-プロパノール (コード番号 GRL #0300)。



22.3 g (0.077 モル) の (±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸 (コード番号 GRL #0299) を 150 ml の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、6.6 g (0.173 モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 50 ml の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、1.5 時間で注入した。然る後還流を 1.5 時間維持し、過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この錯体を希薄塩酸により加水分解した。有機相を傾流し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の白色結晶状物 21.4 g を得た。

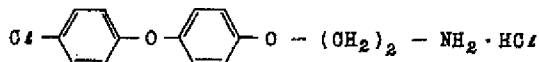
ことにより精製した。水に不溶性の白色粉末 4 g を得た。

融点—約 55 °C

収率 — 20.3 %

例 29

2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェノキシ)-エチルアミンの塩酸塩 (コード番号 GRL #0317)。



a) 4-(4-クロルフエノキシ)-フェノキシ-アセトニトリル

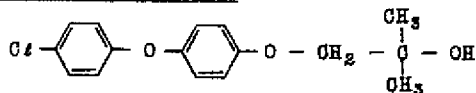
3.78 g (0.0500 モル) のクロルアセトニトリルを 10 ml の無水エタノールに溶解した溶液を、1.04 g (0.0453 モル) のナトリウムと 10 g (0.0453 モル) の p-(p-クロルフエノキシ)-フェノールとを 50 ml の無水エタノールに溶解した溶液中に、20 分間で注入し、次いで混合物を還流温度に 4 時間加熱した。これを減圧下で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と希薄苛

融点—約 55 °C

収率—約 100 %

例 28

1-(4-(4-クロルフエノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-2-プロパノール (コード番号 GRL #0332)。



8.15 g (0.073 モル) の 1-クロル-2-メチル-2-プロパノールを 20 ml のエタノールに溶解した溶液を、15 g (0.068 モル) の p-(p-クロルフエノキシ)フェノールと 3 g (0.073 モル) の苛性ソーダ粒を 20 ml の水と 20 ml のエタノールに溶解した約 60 °C に維持した溶液中に、25 分間で注入した。混合物を還流温度に 2 時間加熱し、エタノールを減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルを用いて抽出し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、7.3 g の黄色油状物を得た。この油状物をシクロヘキサンと石油エーテルとの 1:2 容積比混合液から晶出させ、次いで 2 N-NaOH で洗浄する

性ソーダ溶液で順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相から溶媒を蒸発させて、12 g の橙色油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製し、水に不溶性の澄明な淡黄色の油状物 9.5 g を得た。

0.4 mm Hg の圧力時の沸点—163 °C

収率 — 81 %

b) コード番号 GRL #0317 の物質

9 g (0.0347 モル) の前述のニトリルを 50 ml の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、3.39 g (0.0868 モル) の  $\text{LiAlH}_4$  を 40 ml の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、20 分間で注入した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルにより中性化し、この錯体を希薄苛性ソーダ溶液を用いて加水分解した。有機相を傾流し、水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、晶出性の澄明な淡黄色の油状物 7.5 g を得た。

この生成物 4.5 g をジエチルエーテルに溶解し、塩酸のエーテル溶液を用いて処理した。得たる析



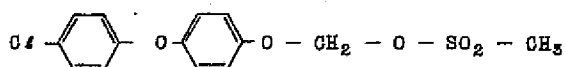
出物を、イソプロパノールとシクロヘキサンとの1:1容積比混合液中で晶出させOXA木炭で処理することにより精製し水に可溶性のベージュ色の粉末2gを得た。

瞬間的融点-215℃

b段階の収率-21.4%

#### 例 30

2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-エチルメシレート



6g(0.0227モル)の2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-1-エタノール(コード番号URL 40293)を11mlのピリジンに溶解した溶液中に、約10℃で、2.4g(0.0227モル)のメタンスルホニルクロリドを5分間で注入し、次いで混合物を常温で1時間かき混ぜた。然る後反応混合物を水上に注ぎ、濃塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥

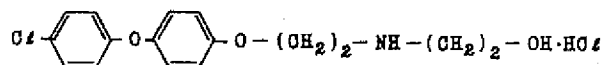
した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、7.8gの白色粉末を得た。

瞬間的融点-68℃

収率-約100%

#### 例 31

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-1-エチルアミンの塩酸塩(コード番号URL 40293)。



前述の生成物7.8g(0.0227モル)と2-アミノエタノール13.8g(0.0227モル)との混合物を緩徐に170℃に加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の白色粉末6.55gを得た。

瞬間的融点-98℃

この生成物6gを酢酸エチル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、生成物をエタノールと

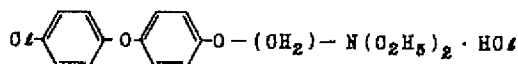
酢酸エチルの1:3容積比混合液からの晶出により精製し、白色小片状の塩酸塩5.6gを得た。これは100%まで水に可溶性であつた。

瞬間的融点-141℃

収率-77.5%

#### 例 32

N,N-ジエチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-エチルアミンの塩酸塩(コード番号URL 40330)。



13.2g(0.075モル)の2-(N,N-ジエチルアミノ)-1-クロロエタン塩酸塩を30mlの水に溶解した溶液を、15g(0.068モル)のp-クロロフェノキシ)-フェノールと6.3g(0.157モル)の苛性ソーダ粒を20mlの水と20mlのエタノールに溶解し約40℃に維持した溶液中に、30分間で注入した。混合物を還流温度に1時間加熱し、エタノールを減圧下で蒸発した。水性相をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を中性となる

まで水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発乾固した。油状の残留物を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、20gの白色粉末を得た。これを酢酸エチルから再晶出させてコード番号URL 40330の物質18gを得た。

瞬間的融点-119℃

収率-74.3%

#### 例 33

N-エタノール-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号URL 40311)。

7.8g(0.0386モル)のソジウムビス-(2-メトキシ-エトキシ)-水素化アルミニウムを25mlのベンゼンに溶解した溶液を、例38に記す如くして製造したコード番号URL 40309のN-エタノール-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピオンアミド9g(0.0237モル)を40mlの無水ベンゼンに溶解した還流温度の溶液中に30分間で注入し、還流をさらに30分間維持した。この固体を希薄苛性ソー

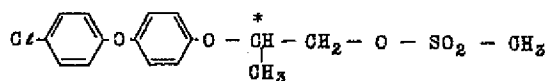
ダ溶液を用いて加水分解し、有機相を傾瀉し、水洗し、乾燥した。溶媒を蒸発させて橙色の油状物を得た。

この油状物を塩酸のジエチルエーテル溶液で処理し、得たる析出物を濾過により分離し、母液を蒸発させて未反応の出発物質アミドを回収した。析出物をさらに塩基に転化させ、次いで塩に転化させ、木炭(OXA)の存在下で酢酸エチルとエタノールの1:1混合液から晶出させることにより精製し、水に可溶性の白色粉末1.6gを得た。

瞬間的融点 - 133℃

#### 例 34

(±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-  
フエノキシ)-プロピル メシレート



例 27 に記した如くして製造したコード番号 CRL #0300 の (±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロパノール 19.5g (0.07 モル) を 35 ml のピリジンに溶解した約 10℃ の

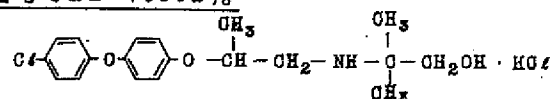
エーテルで抽出し、有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、8.7g の淡黄色の油状物を得た。この油状物の 8.4g を酢酸エチル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、次いで酢酸エチルと無水エタノールの 7:2 の容積比の混合液から晶出させることにより精製し、8.3g の白色小片を得た。これは水に 200g/l まで可溶性であつた。

瞬間的融点 - 145℃

収 率 = 86%

#### 例 35

(±)-N-(β-オキシ-α,α-ジメチルエチル)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロピルアミンの塩酸塩 (コード番号 CRL #0302)。



例 34 に記したメシレート 13g (0.0365 モル) と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 32.5g (0.365 モル) との混合物を緩徐に 170℃ に加熱し

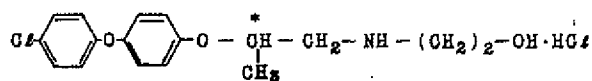
溶液中に、8.1g (0.07 モル) のメタンスルホンクロリドを注入した。反応混合物を常温で 1 時間かき混ぜ、氷上に注いだ。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を希薄塩酸で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、白色のペースト状残留物を得た。この残留物を石油エーテル中で固形化し、水に不溶性の白色粉末 2.9g を得た。

融点 50℃ 以下

収 率 = 96.2%

#### 例 35

(±)-N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエノキシ)-1-プロピルアミンの塩酸塩 (コード番号 CRL #0301)。



例 34 に記したメシレート 10g (0.028 モル) と 2-アミノエタノール 17g (0.280 モル) との混合物を緩徐に 170℃ に加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチル

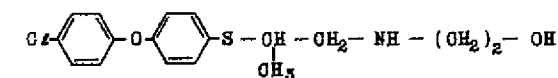
エーテルで抽出し、有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、12.7g の澄明な淡黄色の油状物を得た。この油状物 12g を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、この生成物を酢酸エチルからの晶出により精製し、白色粉末 11.2g を得た。これは水に 200g/l まで可溶性であつた。

瞬間的融点 - 125℃

収 率 = 84.2%

#### 例 37

(±)-N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-フエニルチオ)-1-プロピルアミン (コード番号 CRL #0253)。



例 26 に記した如くして製造したコード番号 CRL #0252 の (±)-2-(4-(4-クロルフエノキシ)-

シ)-フェニルチオ]-2-プロパノール8g(0.0271モル)を0.5mlのピリジンと30mlの無水ベンゼンに溶解した溶液中に、2.35ml(0.0326モル)の塩化チオニルを7分間で注入した。反応混合物を還流温度に1時間加熱し、水洗し、重炭酸カリウム溶液で洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の澄明な淡黄色の油状物5.05gを得た。

収 率 - 95%

b) コード番号 GRL 40283 の物質

前述の生成物7.95g(0.0234モル)と2-アミノエタノール7.75g(0.1270モル)との混合物を、1時間で漸次170℃に加熱した。反応混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、これを水洗した。水性相を希薄塩酸溶液で抽出し、両相間の不溶性油状物は単離し、水中に抽出し、炭酸カリウムの存在下でジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、GXA木炭で処理し、溶媒を蒸発させ、7.8gの黄色油状物を得た。この油状物物の6gをさらに塩基ノ

収 率 - 93.5%

b) コード番号 GRL 40309 の物質

12g(0.0369モル)の前述の生成物を40mlの無水ベンゼンに溶解した溶液を、11.3g(0.1580モル)のエタノールアミンを30mlの無水ベンゼンに懸濁した20~36℃の懸濁液中に、15分間で注入した。反応混合物を還流温度に1時間加熱し、次いで水、希薄苛性ソーダ溶液及び希薄塩酸溶液で順次に洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、戸通し、溶媒を有機相から蒸発させ、橙赤色の結晶状物を得た。これをジイソプロピルエーテル中で晶出させ、GXA木炭を用いて処理して精製し、水に不溶性の淡黄色粉末10.25gを得た。

瞬間的融点 - 77℃

b) 段階の収率 - 79.5%

全体的収率 - 76%

例 32

N-(2-ジエチルアミノエチル)-4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ-アセトアミドの塩酸塩(コード番号 GRL 40334)。

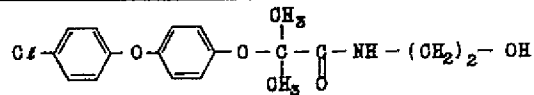
塩酸化により精製し、淡黄色の油状物5.75gを得た。これは pH 3~7 の水性塩酸溶液に可溶性であった。

b) 段階の収率 - 87.2%

全体的収率 - 83%

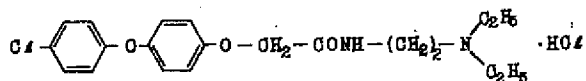
例 33

N-オキシエチル-2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-プロピオンアミド(コード番号 GRL 40309)。



a) 2-(4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ)-メチル-プロピオニル クロリド

例 21 に記した如くして製造したコード番号 GRL 40308 の 4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ-イソブチル酸12g(0.0329モル)と塩化チオニル18.15ml(0.1960モル)との混合物を、還流温度に30分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に抽出し、溶液を GXA 木炭の存在下で戸通し、減圧下で溶媒を留去し、赤茶色の油状物12.5gを得た。



a) 4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ-アセチルクロリド

例 19 に記した如くして製造したコード番号 GRL 40333 の 4-(4-クロロフェノキシ)-フェノキシ-酢酸5.3g(0.0295モル)と10.8ml(0.1500モル)の塩化チオニルとの混合物を、還流温度に30分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に抽出し、溶液を減圧下で蒸発乾燥し、5.7gのベージュ色の粉末を得た。

瞬間的融点 - 64℃

収 率 - 98.3%

b) コード番号 GRL 40334 の物質

5.5g(0.0286モル)の前述の生成物を20mlの無水ベンゼンに溶解した溶液を、16.6g(0.1430モル)の N,N-ジエチル-エチレンジアミンを30mlの無水ベンゼンに溶解した20~40℃の溶液中に15分間で注入した。反応混合物を還流温度に30分間加熱し、次いで水洗した。乾燥し、有機相から

溶媒を蒸発させた後、10.75gの橙色の油状物を得た。

この油状物の9.5gをジイソプロピルエーテル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、得たる析出物を酢酸エチルからの晶出により精製し、水に可溶性の僅かにベージュ色の粉末9.8gを得た。

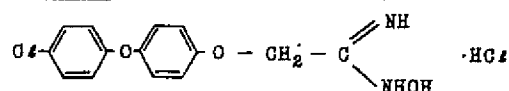
瞬間的融点 = 120℃

b 段階の収率 = 94.5%

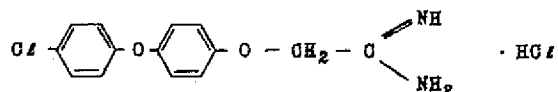
全体的収率 = 93%

#### 例 40

4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシ - アセトアミドオキシムの塩酸塩 (コード番号 ORL 40337)。



5.37g (0.0772 モル) のヒドロキシルアミン塩酸塩と 7.72g (0.0772 モル) の重炭酸カリウムを 8 ml の水中に懸濁した懸濁物を、例 29a) に記した如くして製造した 4 - (4 - クロロフェノキシ) -



a) エチル 4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシ - アセトイミドのエチルエステルの塩酸塩

例 29a) に記したようにして製造した 4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシ - アセトニトリル 15g (0.0578 モル) と 3.7 ml (0.0637 モル) の無水エタノールを 75 ml の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を約 -5℃ に保ち、乾燥した塩化水素ガスの流れを 2 時間通した。然る後反応混合物を 2 時間約 2℃ に保ち、次いで 19.25g の白色粉末を析出により単離した。

瞬間的融点 = 約 148℃

収率 = 97.5%

b) コード番号 ORL 40338 の物質

10g (0.0292 モル) の前述の生成物を 100 ml の無水エタノールに溶解した約 10℃ の溶液中に、NH<sub>3</sub> の流れを 1 時間通した。反応混合物を常温で 4 時間かき混ぜ、次いで減圧下で蒸発乾燥した。残留物をジエチルエーテルで洗浄して精製した後、

4 - フェノキシ - アセトニトリル 10g (0.0383 モル)

を 25 ml の n - ブタノール中に懸濁した懸濁液に、全量を一時に添加した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、ブタノールを駆逐し、残留物を水中に取出し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、得たる残留物を高温のジイソプロピルエーテルで洗浄して精製し、輝く白色の針状物 10g を得た。

瞬間的融点 = 99℃

この生成物 9.5g を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、イソプロパノールから晶出させることにより精製して、水に部分的に可溶の白色粉末 10.15g を得た。

瞬間的融点 = 148℃

収率 = 85%

#### 例 41

4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシ - アセトアミジン塩酸塩 (コード番号 ORL 40338)。

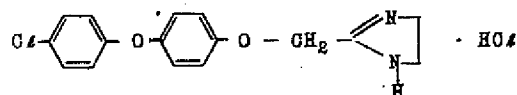
8.55g の白色粉末を得た。この粉末の 7.55g をイソプロパノール中の晶出と OXA 木炭を用いる処理とにより再び精製し、水に可溶性の白色生成物 6.03g を得た。

瞬間的融点 = 166℃

b 段階の収率 = 75.5%

#### 例 42

2 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェノキシ) - メチル - Δ<sup>2</sup> - イミダゾリン塩酸塩 (コード番号 ORL 40322)



6g (0.0175 モル) の例 41a) の生成物と 1.25 ml (0.0184 モル) のエチレンジアミンとを 40 ml の無水エタノール中に溶解した溶液を、還流温度に 2 時間半加熱した。エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を希薄苛性ソーダ溶液中に取出し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。溶媒の蒸発後に得た生成物をジイソプロピルエーテルによる洗浄により精製し、水に不溶性の白色粉末

4.8 gを得た。

瞬間的融点 - 117℃

この粉末 3.8 g を酢酸エチルで塩酸のエーテル溶液を用いて処理し、熱水に可溶性の白色粉末 3.8 g を得た。

瞬間的融点 - 166℃

収 率 - 80.5%

以下の例は次の一般式



で表わされるビス-((N-オキシアルキル)-アミノ-アルキルチオ)-アルカン類に属する遊離塩基とI式(R-COOH)の酸から、a)酸との付加塩(例43~45と例47~48とを比較)と、b)エステル(例46を比較)との製造を説明する。

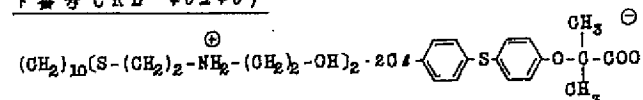
さらに説明すると、使用した酸は、例43と46には例17に記したコード番号GRL 40201のもの、例44には例3に記したコード番号GRL 40239のもの、例45には例6に記したコード番号GRL 40248のもの、例47には例18に記したコード番号GRL 40202のもの、例48には例5に記した

コード番号GRL 40246のものである。

例 43 ~ 48 に用いた遊離塩基は 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールであり、これは二塩酸塩の形でコード番号LL 1770 と命名された。

#### 例 43

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールのジ-p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート(コード番号GRL 40240)



6.45 g (0.02 モル) の p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソ酪酸を 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.8 g (0.01 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオール(コード番号LL 1770 の遊離塩基)を 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶媒を減圧留去した。残留物をアセ

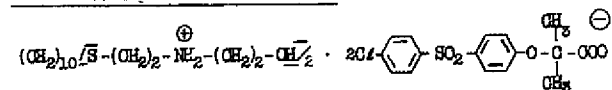
トニトリルで洗浄して、水に不溶性であるがアルコールに可溶性の淡いページュ色の粉末 8.4 g を得た。

瞬間的融点 - 75℃

収 率 - 82%

#### 例 44

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールのジ-p-(p-クロルフェニル-スルホニル)フェノキシ-イソブチレート(コード番号GRL 40241)。



6.6 g (0.0156 モル) の p-(p-クロルフェニル-スルホニル)-フェノキシ-イソ酪酸を 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.54 g (0.0093 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールを 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶媒を減圧下で留去した。残留物をアセトニトリルで洗浄した

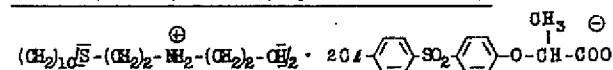
後、水に不溶性で高温アルコールに可溶性の淡いピンク色の粉末 9.9 g を得た。

瞬間的融点 - 137℃

収 率 - 98%

#### 例 45

6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールのジ-(±)-2-(p-(p-クロルフェニル-スルホニル)-フェノキシ)-プロピオネート(コード番号GRL 40249)



5.10 g (0.0150 モル) の (±)-2-(p-(p-クロルフェニル-スルホニル)-フェノキシ)-プロピオン酸を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、2.54 g (0.0075 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオール(コード番号LL 1770 の遊離塩基)を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液に注入した。反応体を接触状態に 15 分置いた後、溶媒を減圧下で留去した。次いで結晶状残留物をアセトニトリ

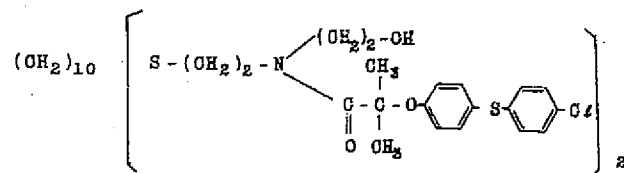
ルを用いて洗浄し、水とアルコールに不溶性の白色粉末 7.8 g を得た。

瞬間的融点 - 149 ~ 150 °C

収 率 - 98.3 %

例 46

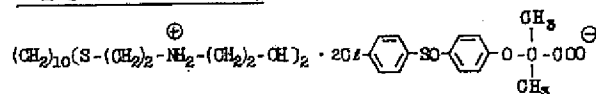
3, 20 - ジ ( p - ( p - クロロフェニルチオ )  
フェノキシ - イソブチリル ) - 6, 17 - ジチア -  
3, 20 - ジアザ - 1, 22 - ドコサンジオール (   
コード番号 CRL 40254 )



a) p - ( p - クロロフェニルチオ ) - フェノキ  
シ - イソブチリル クロリド

15 g (0.0465 モル) の p - ( p - クロロフェニル  
チオ ) フェノキシ - イソブチリル と 16.75 ml (0.2320  
モル) の塩化チオニルとの混合物を還流温度に 10  
分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に出し

ドコサンジオールのジ - ( 4 - ( 4 - クロルスル  
フィニル ) - フェノキシ - イソブチレート ( コ  
ード番号 CRL 40242 )



6.77 g (0.02 モル) のコード番号 CRL 40202  
の物質を 25 ml のエタノールに溶解した高温溶液を、  
3.89 g (0.01 モル) の 6, 17 - ジチア - 3, 20 - ジ  
アザ - 1, 22 - ドコサンジオールを 25 ml のエタ  
ノールに溶解した高温溶液に注入した。混合物を常  
温で 30 分間かき混ぜ、次いで溶媒を減圧下で蒸発  
させた。残留物をジイソプロピルエーテル中で固  
形化した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の  
白色粉末 10.4 g を得た。

瞬間的融点 - 約 85 °C

収 率 - 98.5 %

例 48

6, 17 - ジチア - 3, 20 - ジアザ - 1, 22 -  
ドコサンジオールのジ - ( ± ) - ( 2 - ( 4 - クロル  
フェニルチオ ) フェノキシ ) - プロピオネート ( コ

特開昭51-125228(22)

た後、溶液を木炭の存在下で通過し、溶媒を蒸発  
させて、橙色の油状物 14 g を得た。

収 率 - 100 %

b) コード番号 CRL 40254 の物質

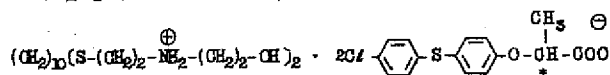
前述した如くして得た酸クロリド 17 g (0.050 モ  
ル) を 50 ml のクロロホルムに溶解した溶液を、  
9.5 g (0.025 モル) の 6, 17 - ジチア - 3, 20 -  
ジアザ - 1, 22 - ドコサンジオール (コード番号  
LIL 1770 の遊離塩基) と 5 g (0.050 モル) のト  
リエチルアミンを 75 ml のクロロホルム中に懸濁した  
0 °C の懸濁液中に 30 分間注入した。反応混合物  
を常温で一晩かき混ぜた後、水、希薄塩酸溶液及  
び重炭酸カリウム溶液を用いて順次に洗浄し、次  
いで溶媒を減圧下で蒸発させ、濃厚な橙色の油状  
物 23 g を得た。この油状物の 15 g をシリカコラム  
上でクロマトグラフィ処理して精製し、水に不溶  
性の澄明な橙色の油状物 7.7 g を得た。

全体的収率 - 48 %

例 47

6, 17 - ジチア - 3, 20 - ジアザ - 1, 22 -

ード番号 CRL 40247 )



4.62 g (0.015 モル) のコード番号 CRL 40246 の  
物質を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液  
を、2.84 g (0.0075 モル) の 6, 17 - ジチア - 3, 20  
- ジアザ - 1, 22 - ドコサンジオールを 20 ml の無水  
エタノールに溶解した高温溶液に注入した。反応  
体を接触状態に 15 分間置いた後、溶媒を減圧下で  
蒸発させた。次いで残留物をアセトニトリル中で固形  
化し、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉  
末 7.2 g を得た。

瞬間的融点 - 約 70 °C

収 率 - 96.5 %

一方では脂質不全的 (hypolipidaemic) 諸性質及びコレステロール不全的 (hypo-cholesterolaemic) 諸性質に関し、他方では抗凝集の諸性質に関し、行なつた薬理学的試験結果を要約して次に記す。

次記の種々なウイスターラットのバッチを研究することにより、脂質不全的作用とコレステロール不全的作用を示した。

A. 通常の食餌 (抑制率 % = 100%) を食べるラットのバッチ。

B. 高脂質の食餌 (抑制率 = 0%) を食べるラットのバッチ。

C. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する参考製品即ちリパロン (2-(p-クロルフェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル) 0.1 g/kg を毎日処方して食べるラットのバッチ。

D. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する他の製品即ちコード番号 LL1558 の物質 (1, 10-ビス-(2-オキシエチル-チオ)-デカン) 0.1 g/kg を毎日処方して食べるラットのバッチ。

E. 高脂質の食餌 B と共に 10 mg/kg 及び 25 mg/kg 及び必要な場合にはさらに多量の処方量を食べるラットのバッチ。

次記のものにより誘起された血小板の凝集の曲線の特徴づけるパラメーターを研究することにより、抗凝集作用を示した。

a) コラーゲンによるとき

凝集の抑制 (これは透過率 % に相当する)、潜伏期間及び速度を研究。

b) ADP によるとき

凝集の抑制即ち透過率 % を研究。

脂質不全的作用及びコレステロール不全的作用に関するコード番号 GRL40201 の例 17 の製品とコード番号 GRL40202 の例 12 の製品の試験結果を次の第 2 表に示す。

両表はこれ等の製品は、0.025 g/kg の処方量でも参考の 2 製品の 0.1 g/kg の処方量に匹敵する活性を夫々有する為、脂質不全及びコレステロール不全に対する極めて活性な薬剤であることを示している。

抗凝集剤として /AM の ADP と、コラーゲン及び  $\frac{1}{10}$  に希釈した酢酸とを用い、雄のウイスターラットの血に対する若干の製品の抗凝集作用の結果を、後の第 3 表に示す。

第 2 表

食餌と製品は経口投与	全 脂 質		全コレステロール	
	g/l	抑制率 %	g/l	抑制率 %
通常食餌	3.05	100	0.81	100
高脂質食餌	11.6	0	4.62	0
高脂質食餌+リパロン 0.1 g/kg を毎日処方	10.4	14	4.18	11
高脂質食餌+コード番号 LL1558 の製品 0.1 g/kg を毎日処方	7	54	2.22	63
高脂質食餌+コード番号 GRL40201 の製品 0.025 g/kg を毎日処方	7.7	45	2.8	48
高脂質食餌+コード番号 GRL40201 の製品 0.010 g/kg を毎日処方	9	30	3.28	35
高脂質食餌+コード番号 GRL40202 の製品 0.025 g/kg を毎日処方	7.05	63	2.38	59
高脂質食餌+コード番号 GRL40202 の製品 0.010 g/kg を毎日処方	9.28	27	3.64	26

第 3 表

製品は下記の例で試験	製品のコード番号	経口処方量 (mg/kg)	処理期間 (H)	凝 集 の 減 化	
				コ ラ ー ゲ ン	ADP 透過率
潜伏期間	速度	透過率	抑制率 %	透過率	抑制率 %
2	GRL40238	100	4	-47%	-46%
7	GRL40251	200	4	-5%	-4%
10	GRL40271	100	4	-25%	-28%
11	GRL40272	100	4	0%	-20%
12	GRL40274	100	4	0%	-20%
14	GRL40276	100	4	-31%	-20%

第3表の結果は、試験した製品が抗凝集剤であり、その中でも興味有る製品はコード番号 CRL 40238(例2)、CRL 40276(例14)及び特に CRL 40271(例10)であり、これがラットに0.1g/kgの処方量で抗凝集作用以外に脂質不全的作用(全脂質:抑制率35%)とコレステロール不全的作用(コレステロール:抑制率34%)とを発揮することを示す。

本発明の他の製品の抗凝集試験の結果と、脂質不全的作用とコレステロール不全的作用の試験結果とを、次の第4表に示す。表中の記号は次のものを示す。

- 活性ナシ
- + かなりの活性
- ++ 強い活性
- +++ 極めて強い活性

第 4 表

製品は下記 の例で製造	製品コード番号	ラットへの毎日の試験的 経口投与量	抗凝集作用	脂質不全的作用及びコレステ ロール不全的作用
8	CRL 40253	4日間 10mg/kg	試験せず	全 脂 質 : -40% コレステロール : -40%
19	CRL 40333	4日間 100mg/kg	++	全 脂 質 : -24% コレステロール : -20%
23	CRL 40293	3日間 50mg/kg	++(at)	全 脂 質 : -40% コレステロール : -40%
24	CRL 40310	4日間 100mg/kg	-	全 脂 質 : -20% コレステロール : -32%
25	CRL 40312	4日間 100mg/kg	+	-
26	CRL 40282	4日間 100mg/kg	+	-
27	CRL 40300	4日間 100mg/kg	+	-
28	CRL 40332	4日間 100mg/kg	+	-
29	CRL 40317	4日間 100mg/kg	+	全 脂 質 : -37% コレステロール : -38%
31	CRL 40295	4日間 100mg/kg	+++	全 脂 質 : -19% コレステロール : -32%
31	CRL 40295	4日間 200mg/kg	+++	全 脂 質 : -28% コレステロール : -37%
32	CRL 40330	4日間 100mg/kg	+	全 脂 質 : -13% コレステロール : -13%
37	CRL 40283	4日間 200mg/kg	+	試験せず
39	CRL 40334	4日間 100mg/kg	+++	全 脂 質 : -17% コレステロール : -17%
42	CRL 40322	4日間 100mg/kg	+	-
注(4)3日間100mg/kgの処方量では+++				



コード番号 GRL40293 (例 23) の物質を用いて行なつた他の薬理的試験の結果を次に記す。

#### 毒性

雌のマウスに対する経口投与時の LD-50 値は 2050 mg/kg であつた。雄のラットに対する経口投与時の LD-50 値は 600 mg/kg より大であつた。

さらにコード番号 GRL40293 の製品は充分に許容される物質であることを見出した。1 バッチ 3 匹の絶食したラットにこの製品 1 g/kg を咽喉から投与し、投与後 8 時間目にこのラットを殺して検査したところ、胃及び十二指腸には潰瘍又は炎症は全く生じていなかった。

#### 心臓血管系の活性

3 匹の麻酔した犬をこの試験に用いた。製品はガム液のような懸濁液として十二指腸内へ投与した。

胸腔を閉じ自発呼吸する 2 匹の犬に、コード番号 GRL40293 の製品を 100 mg/kg 投与し、1.5 ~ 2 時間後 200 mg/kg を投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈搏、左心室圧力、dp/dt、脊椎と股

の動脈流速及び呼吸数等のパラメーターの測定値には変化が生じなかつた。

胸腔を開いた 1 匹の犬にコード番号 GRL40293 の製品を 100 mg/kg 投与し、1 時間後 200 mg/kg 投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈搏、左心室圧力、dp/dt、大動脈流速、左心室の作動、冠状動脈流速等のパラメーターの測定値には変化が生じなかつた。

これ等の動物においてはノルアドレナリン、アセチルコリン、タイラミン、DMPP、ヒスタミン又はセロトニンの注射の効果は不変であり、同様のことが頸動脈の閉塞の効果と迷走神経の中央末端及び周辺末端の刺激効果についても言えた。

この製品は第 4 表に示すように 50 mg/kg を経口投与した場合、良好な脂質不全的及びコレステロール不全の活性を有する。さらに 10 mg/kg を毎日経口投与した場合、3 ~ 4 日の投与後の全脂質とコレステロールの減少は 20% であつた。

臨床試験はこれ等の薬理的試験を確認することを可能とした。即ち、人に対し、コード番号

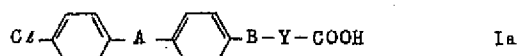
GRL40293 (例 23) の製品をゼラチンで被覆した有効成分 400 mg を含有する小粒の形で、1 日 2 回毎回 2 粒ずつの割合で投与したところ、循環系病氣特に脂質異常の治療に良好な結果を示した。

250 ~ 500 mg の活性成分を含有する錠剤の形のコード番号 GRL40317 (例 24) の製品とコード番号 GRL40295 の製品を、人に心臓血管の偶発事故の防止の為に投与したところ、充分に許容され、特に冠状動脈不全の治療のときに許容された。

コード番号 GRL40271 (例 10) の製品は、200 ~ 400 mg の活性成分を含有する小粒をゼラチンで被覆したものを毎日 1 ~ 2 粒投与した場合、人に対し充分に許容され、また循環系病氣の治療に有効であつた。

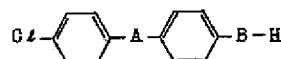
本発明の実施に当つては以下の諸項を実施上の条件とすることができる。

#### (1) 次の一般式

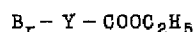


(式中の A は O, S, SO または SO<sub>2</sub> を示し、B は O

を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) または C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を示す) で表わされる化合物及び有機塩基とのその付加塩を製造する為特許請求の範囲第 1 項記載の方法を実施するにあたり、次の一般式

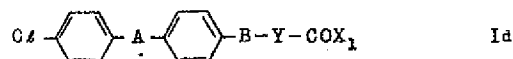


(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す) で表わされる化合物を、次の一般式



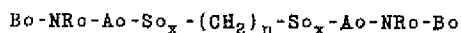
(式中の Y は前述したと同じものを示す) で表わされる臭素化合物と反応させ、得たるエステルを加水分解すること。

#### (2) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO または SO<sub>2</sub> を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) または C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を示し、X<sub>1</sub> は NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 又は

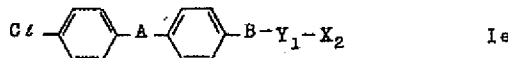
$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  を示し、又は  $\text{X}_1$  は次の一般式



(ただし、Bo は  $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  のオキシアルキル又は  $\text{C}_2\sim\text{C}_4$  のジオキシアルキルを示し、Ao は  $\text{C}_2\sim\text{C}_6$  アルキレンを示し、Ro は H、アルキル、アシル又は Bo を示し、x は 0、1 又は 2 を示す) で表わされるビス-((N-オキシアルキル)-アミノ-アルキルチオ)-アルカンから生成するアミド基を示す) で表わされる化合物及びその酸付加塩 (Id 式で  $\text{X}_1$  が  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  又は  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  を示す場合) を製造する為特許請求の範囲第1項記載の方法を実施するにあたり、前記第

(1) 項記載の方法により得た酸をその酸塩化物として、一般式  $\text{HX}_1$  (ただし  $\text{X}_1$  は上述したと同じものを示す) で表わされるアミンと反応させること。

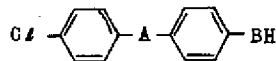
(3) 次の一般式



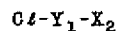
(式中の A は O, S, SO 又は  $\text{SO}_2$  を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、

Y は  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  又は  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$  を示し、 $\text{X}_2$  は  $\text{NH}_2$ ,

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  又は  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$  を示す) で表わされるアミン及びその酸付加塩を製造する為特許請求の範囲第1項記載の方法を実施するにあたり、次の一般式



(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す) で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



(式中の  $\text{Y}_1$  及び  $\text{X}_2$  は前述したと同じものを示す) で表わされるクロルアルキルアミンと反応させること。

## 6. 添附書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
- (2) 図 面 1 通
- (3) 願 書 副 本 1 通
- (4) 委 任 状 1 通 (原本及訳文)
- (5) 優先権証明書 3 通 (原本及訳文) (追補)

## 7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住 所 フランス国 75016 パリ リュ ド ラルクニ  
氏 名 ルイ ラフォン

(2) 代 理 人

居 所 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号  
霞山ビルディング7階 電話(581)2241番(代接)  
(7205) 氏 名 弁理士 杉 村 興 作

## 手 続 補 正 書

昭和 50 年 11 月 4 日

特許庁長官 廣 英 雄 殿

### 1. 事件の表示

昭和 50 年 特 許 願 第 117347 号

### 2. 発明の名称

ジアリール化合物の製造方法

### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ラボラトワール・エル・ラフォン

### 4. 代 理 人

〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号  
霞山ビルディング7階 電話(581)2241番(代接)

(5925) 弁理士 杉 村 曉 秀  
外 1 名

### 6. 補正の対象 願書中優先権主張の欄

### 7. 補正の内容 (別紙の通り)

優先権主張の欄の出願番号第1587/74号を  
第1587/75号に訂正します。

収 入

印 紙

(¥ 4,000)

優 先 権 主 張			
英 国	1974年9月30日第	42587/74号	
英 国	1975年1月14日第	1587/75号	
フランス	1975年1月24日第	7502307号	

(訂正) 特 許 願 (D) (特許法第38条ただし書)  
(の規定による特許出願)

昭和 50 年 9 月 30 日

特許庁長官 斎 藤 英 雄 殿

特開 昭51-125228(27)

# 6. 添附書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
- (2) 図 面 1 通
- (3) 願 書 附 本 1 通
- (4) 委 任 状 1 通 (原本及訳文)
- (5) 優先権証明書 3 通 (原本及訳文) (追補)

# 7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

- (1) 発 明 者  
住 所 フランス国 75016 パリ リュ・ド・ラルボニ  
氏 名 ルイ・ラフォン

# 1. 発明の名称

カゴウブツ セイソクホウホウ  
ジオリアル化合物の製造方法

# 2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

# 3. 発 明 者

住 所 フランス国 75011 パリ アベニュー・ド・ラ  
レブリク 76  
氏 名 ビクトル・ラフォン

(ほか 1 名)

# 4. 特許出願人

住 所 フランス国 94700 メゾン・アルフォール リュ  
ジヨルジュ・メデリク 1  
名 称 ラボラトワール・エル・ラフォン  
代表者 ルイ・ラフォン  
国 籍 フランス国

# (2) 代理人

居 所 〒100 東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 4 号  
霞山ビルディング 7 階 電話 (581) 2241 番 (代表)

(7205) 氏 名 弁理士 杉 村 興 作

# 5. 代 理 人

居 所 〒100 東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 4 号  
霞山ビルディング 7 階 電話 (581) 2241 番 (代表)

(5925) 氏 名 弁理士 杉 村 暁 秀

(ほか 1 名)

庁内整理番号 7043 44 5921 44

7043 44 6617 44

7043 44 6617 44

7043 44 6617 44

7043 44 5921 44

庁内整理番号

# ⑤2 日本分類

30 G126.15

30 G126.2

30 G127.1

30 G128.1

30 G133.21

30 G133.311

30 G133.4

30 G133.6

30 H322.3

30 H43

# ⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

C07C143 68

C07C147 10

C07C147 107

C07C147 12

C07C147 14

C07D233 22

C07D295 08

C07D295 10 //

A61K 31 09

A61K 31 10

A61K 31 13

A61K 31 155

A61K 31 16

A61K 31 19

# ⑤2 日本分類

# ⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

A61K 31 215

A61K 31 415

